

## 内科的疾患の高ガストリン血症に関する研究，ことに腎疾患における高ガストリン血症の意義

著者	山形 迪
号	871
発行年	1974
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/19152">http://hdl.handle.net/10097/19152</a>

氏 名（本籍）                      やま                      がた                      すずむ  
山                      形                      迪

学 位 の 種 類                      医                      学                      博                      士

学 位 記 番 号                      医                      第                      8 7 1                      号

学位授与年月日                      昭 和   4 9 年   2 月   2 0 日

学位授与の要件                      学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴                      昭 和 4 2 年 3 月 2 4 日  
東北大学医学部医学科卒業

学位論文題目                      内 科 的 疾 患 の 高 ガ ス ト リ ン 血 症 に 関 す る 研 究 ,  
こ と に 腎 疾 患 に お け る 高 ガ ス ト リ ン 血 症 の 意  
義

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員   教 授   山   形   徹   一   教 授   吉   永                      馨

教 授   滝   島                      任

## 論文内容要旨

血中ガストリン濃度が、radioimmunoassayにより、高い精度と再現性で測定できるようになり、Zollinger-Ellison 症候群や、悪性貧血、萎縮性胃炎、進行性胃癌、腎疾患などに、高ガストリン血症がみられることが報告され、病態生理学的見地からその発現機序の解明が焦点となってきている。本研究においては、OIS製のdextran coated charcoal法によるgastrin radioimmunoassay kitを用いて血漿ガストリンの測定を行ない、臨床的に各種疾患における血中ガストリン濃度を比較するとともに、各種負荷試験後の変化から高ガストリン血症の発現機序を推定し、同時に動物実験において、ガストリン代謝の面から検討を加えた。

正常人及び腎、肝、胃腸疾患々者等484名の空腹時血漿ガストリン濃度を検討した成績では、空腹時血漿ガストリン濃度の平均値は、正常人 $47.1 \pm 22.8 \text{ pg/ml}$ に比べて胃潰瘍、十二指腸潰瘍では有意の差はなく、胃全摘例では低値を示したが、0にはならず、陽性ガストリンの存在が考えられた。一方、慢性腎不全では $275.5 \pm 100.1 \text{ pg/ml}$ 、悪性貧血では $166.1 \text{ pg/ml}$ 、高度萎縮性胃炎では $172 \pm 216 \text{ pg/ml}$ 、進行性胃癌では $149 \text{ pg/ml}$ 、肝硬変症では $97.4 \pm 103.3 \text{ pg/ml}$ など、高ガストリン血症がみられた。なお、以上の成績を総合して、本研究では高ガストリン血症を空腹時血漿ガストリン濃度 $120 \text{ pg/ml}$ 以上と定義した。これら各種疾患にみられる高ガストリン血症の発現機序に関連して、腎、肝など諸器官のガストリン代謝において占める役割を考察するため、腎疾患、肝疾患、萎縮性胃炎、悪性貧血の患者に、PH1.5の塩酸溶液の経口投与による塩酸負荷試験を行ない、胃内pHを介するfeed back mechanismを発動させることにより、胃からのガストリン血中放出を抑制してその影響を極力除去した後、それぞれの疾患の高ガストリン血漿の変化を検討した。すなわち、空腹時血漿ガストリン正常値群においては、各疾患とも、塩酸負荷後狭い範囲内で変動し、低下する傾向や逆に上昇する例もあり、一定した傾向はみられなかった。肝疾患では、低下傾向を示す症例が比較的多くみられたが、例数も少なく、他疾患の低下を示す症例と差はなかった。これに対して空腹時血漿ガストリン高値群においては、正常人が、60分後に40%の減少を示すのに比べて、腎疾患では平均8%と著しく少なく、更に、低下を示す例においても正常範囲内迄は下らず、高値を維持していることが注目された。肝疾患、悪性貧血、萎縮性胃炎においては、減少率は正常人に比べてあまり差はなかったが、血中ガストリン濃度の低下後も、腎疾患と同様に高値に留まった。以上の成績から、これらの疾患にみられる高ガストリン血症の発現には、一部feed back mechanism障害の関与していることが考えられる他に、腎疾患において塩酸負荷試験に全く反応しない高ガストリン血症がみられたように、feed back mechanism以外の機序が関与しているものと考えられ

た。この点について検討を加えるため、雑種成犬9頭を用い、胃から内因性ガストリン血中放出を促す目的でグリシンを胃内投与し、或いは合成ヒトガストリン(SHGI-17)を前肢静脈内持続注入を行ない、大動脈、腎静脈、肝静脈、腸間膜静脈のそれぞれに挿入されたカテーテルから、同時にヘパリン採血し、各臓器の動・静脈血中ガストリン濃度を比較した。すなわち、基礎状態及びグリシン負荷試験において静脈血中ガストリンは、腎において僅かの減少を示すが、肝においては胃由来のガストリンの影響で逆に高い傾向が認められ、小腸においては一定の傾向はみられなかった。SHGI-17負荷時には、各臓器を通過することにより血中ガストリンは減少傾向を示し、腎では約29%、肝では約20%、小腸では約22.7%の減少がみられ、特に腎において、動・静脈血中ガストリンの間には $y = 1.37x - 38$ 、 $r = 0.93$ と高い相関がみられたが、肝においてはやや変動する例もみられ、小腸においては変動は更に大きかった。尿中より検出されたガストリン免疫活性物質は、同時間内に投与されたSHGI-17の0.11%であった。

SHGI-17持続注入終了後の血中ガストリンの消失を検討すると、半減期は12.5分であり、塩酸負荷試験における悪性貧血は約10分であった。悪性貧血においては、ガストリン産生過剰やfeed back mechanismの障害などが考えられ、その半減期から直ちに内因性ガストリンの代謝を考えることには無理があるが、このような半減期の相異から、内因性ガストリンと外因性ガストリンの代謝には相違があるものと考えられ、それは、血中に存在しているガストリンの化学構造及び各臓器においてガストリン代謝に関与する酵素分布の相異によると考えられる。

以上の成績から、種々の病的条件下では、生体内におけるガストリン代謝には種々の変化が起こりうることが示唆され、高ガストリン血症の発現機序は多彩であることが考えられたが、特に腎疾患においては、一部feed back mechanismの障害に加えて、腎におけるガストリン代謝障害の関与の大きいことが考えられた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

著者は、OIS製のdextran coated charcoal法によるgastrin radioimmuno assay kitを用いて血漿ガストリンの測定を行ない、臨床的に各種疾患における血中ガストリン濃度を比較するとともに、各種負荷試験後の変化から高ガストリン血症の発現機序を推定し、同時に動物実験において、ガストリン代謝の面から検討を加えて、次のような結果を得ている。

1) 空腹時血漿ガストリン濃度の平均値は、正常人 $47.1 \pm 2.8$  pg/mlに比べて、胃潰瘍、十二指腸潰瘍では有意の差はなく、胃全摘例では低値を示したが、0にはならず、腸性ガストリンの存在が考えられた。一方、慢性腎不全では $275.5 \pm 100.1$  pg/ml、悪性貧血では $166.1$  pg/ml、高度萎縮性胃炎では $172 \pm 21.6$  pg/ml、進行性胃癌では $149$  pg/ml、肝硬変症では $97.4 \pm 103.3$  pg/mlなど、高ガストリン血症がみられたので、著者は高ガストリン血症を空腹時血漿ガストリン濃度 $120$  pg/ml以上と定義した。

2) 空腹時血漿ガストリン正常値群においては、各疾患とも、塩酸負荷後狭い範囲内で変動し、低下する傾向や逆に上昇する例もあり、一定した傾向はみられなかったが、肝疾患では、低下傾向を示す症例が比較的多くみられた。

3) 空腹時血漿ガストリン高値群においては、正常人が、60分後に40%の減少を示すのに比べて、腎疾患では平均8%と著しく少なく、更に、低下を示す例においても正常範囲内迄は下らず、高値を維持していることが注目された。肝疾患、悪性貧血、萎縮性胃炎においては、減少率は正常人に比べてあまり差はなかったが、血中ガストリン濃度低下後も、腎疾患と同様に高値に留まった。

4) すなわち、これらの疾患にみられる高ガストリン血症の発現には、一部feed back mechanism 障害の関与していることが考えられる他に、腎疾患において塩酸負荷試験に全く反応しない高ガストリン血症がみられたように、feed back mechanism以外の機序が関与しているものと考えられた。

5) 次に、雑種成犬9頭を用い、胃から内因性ガストリン血中放出を促がす目的でグリシンを胃内投与し、或いは合成ヒトガストリン(SHG1-17)を前肢静脈内持続注入を行ない、大動脈、腎静脈、肝静脈、腸間膜静脈のそれぞれに挿入されたカテーテルから、同時にヘパリン採血し、各臓器の動・静脈血中ガストリン濃度を比較すると、基礎状態及びグリシン負荷試験において静脈血中ガストリンは、腎において僅かの減少を示すが、肝においては胃由来のガストリンの影響で逆に高い傾向が認められ、小腸においては一定の傾向はみられなかった。

6) SHG1-17負荷時には、各臓器を通過することにより血中ガストリンは減少傾向を示し、腎では約29%、肝では約20%、小腸では約22.7%の減少がみられ、特に腎において、動・静脈血中ガストリンの間には、 $y = 1.37x - 38$ 、 $r = 0.93$ と高い相関がみられたが、肝においてはやや変動する例もみられ、小腸においては変動は更に大きかった。

7) 尿中より検出されたガストリン様免疫活性物質は、同時内に投与されたSHG1-17の0.11%であった。またSHG1-17持続注入終了後の血中ガストリンの消失を検討すると、半減期は12.5分であり、塩酸負荷試験における悪性貧血は約10分であった。

8) 以上の成績から、種々の病的条件下では、生体内におけるガストリン代謝には種々の変化が起こりうる事が示唆され、高ガストリン血症の発現機序は多彩であることが考えられたが、特に腎疾患においては、一部feed back mechanismの障害に加えて、腎におけるガストリン代謝障害の関与の大きいことが考えられた。

したがって、本論文は学位を授与するに値するものと認める。